UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Année 1946 N° 58

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PÉNICILLO-SENSIBILITÉ DES BACTÉRIES ANAÉROBIES

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Juin 1946

par

Arsène FERLY

Ancien externe des Hôpitaux de Toulouse

PHARMACIEN

né à SAINT-CLAUDE (Guadeloupe) le 17 Mars 1918

Membres du Jury

MM. ROQUES O. ✻ Président

ANDRIEU, BOULARAN, VIRENQUE Assesseurs

BONHOURE Suppléant

PARIS

IMPRIMERIE GRAPHICA

24, Rue René-Boulanger, 24

1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Année 1946 N° 58

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PÉNICILLO-SENSIBILITÉ DES BACTÉRIES ANAÉROBIES

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Juin 1946

par

Arsène FERLY

Ancien externe des Hôpitaux de Toulouse

PHARMACIEN

né à SAINT-CLAUDE (Guadeloupe) le 17 Mars 1918

Membres du Jury

MM.	ROQUES O. ✻	Président
	ANDRIEU	Assesseurs
	BOULARAN	
	VIRENQUE	
	BONHOURE	Suppléant

PARIS

IMPRIMERIE GRAPHICA

24, Rue René-Boulanger, 24

1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	CALVET
Assesseur	LEFEBVRE
Doyens honoraires	BARDIER, GORSE

Professeurs honoraires

MM. ESCAT, RISPAL, MOOG, MERIEL, CAUBET, RIBAUT, MAURIN, ARGAUD, DALOUS, LAFFORGUE, SERR

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES
Clinique obstétricale	GARIPUY
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE
Anatomie	VALLOIS, CLERMONT
Histoire naturelle	DELAS

	MM.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne	MOREL
Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BOULARAN
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.)
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clin. oto-rhino-laryngologique et chir. maxillo-fac.	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Chimie biologique	MONNIER (P.)
Médecine légale et déontologie	PLANQUES
Histologie et embryologie	BROUSSY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	BAISSET (M.)
Anatomie	COULOUMA
Obstétrique	GUILHEM

AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	LAZORTHES
Histologie	BIMES, ch. des f.
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.)
Ophtalmologie	DEODATI
Chimie Médicale	VALDIGUIE
Physique Médicale	MARQUES

	MM.
Chirurgie	VIRENQUE, GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.)
Pharmacie	COUTURIER
Chimie générale pharmaceutique	BLANC
Histoire Naturelle Pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GARIPUY
Cours d'anat. physiol. et pahtol. élém. aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC
Stomatologie	CADENAT
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Clinique de la tuberculose	MOREL (L.), DAMBRIN (P.)

	MM.
Microbiologie	BOUISSET
Parasitologie	LASSERRE
Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	BLANC
Hydrologie et géologie	ASTRE
Médecine Sociale et du Travail	BOUNHOURE
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BOUNHOURE
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Neuro-chirurgie	LAZORTHES
Oto-Rhino-Laryngo	CLAUX

Secrétaire de la Faculté .. DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération du 12 mai 1891.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

pour une vie de sacrifice et de travail,
faible témoignage d'amour filial.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548916_0147

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUES

Professeur de Clinique Médicale

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse, nous exprimons notre profonde vénération et notre reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRIEU

Professeur d'Hygiène, Bactériologie et Médecine Sociale

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOULARAN

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile

MONSIEUR LE PROFESSEUR VIRENQUE

Professeur Agrégé de la Faculté

MONSIEUR LE DOCTEUR BONHOURE

Chargé du Cours à la Faculté

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

INTRODUCTION

Dès l'apparition de la pénicilline, les thérapeutes en ont essayé l'action sur les multiples syndromes provoqués par les bactéries anaérobies. Les uns se sont montrés très rapidement sensibles à cette nouvelle thérapeutique : les autres nettement rebelles. Mais de nombreux cas nous ont paru discutables, les résultats variant avec les auteurs.

Dans le but d'apprécier méthodiquement les possibilités de la pénicillothérapie par la méthode expérimentale in vitro *et* in vivo, *notre maître, le Dr A.-R. Prévot, Chef du Service des Anaérobies à l'Institut Pasteur, nous a proposé comme sujet de thèse l'étude de l'action de la pénicilline sur les anaérobies. Nous le remercions très vivement d'avoir bien voulu nous initier à la recherche et d'avoir guidé cette étude. Qu'il nous soit permis d'adresser au Dr M. Raynaud, Assistant à l'Institut Pasteur, toute notre gratitude pour ses conseils et son aide.*

M. le Professeur Jacques Tréfouël, Directeur de l'Institut Pasteur, Membre de l'Académie de Médecine, a bien voulu nous accueillir comme Boursier de la Fondation Roux et nous donner largement les moyens de mener à bien ce travail; nous lui en exprimons ici notre respectueuse et très vive reconnaissance.

Nous divisons cette étude en trois parties :

I. Historique.

II. Partie expérimentale :

a) in vitro;

b) in vivo.

III. Conclusions.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Faits expérimentaux

Historique

En 1940, Chain, Florey, Gardner et leurs collaborateurs publient les résultats d'expériences ayant pour but de démontrer l'effet curatif de la pénicilline chez des souris infectées par différents germes : staphylocoques, streptocoques, *Welchia perfringens*. Dans ce dernier cas, ils administrent la pénicilline à la dose de un milligramme toutes les trois heures, ensuite à intervalles plus grands. Les résultats sont favorables dans vingt-quatre cas sur vingt-cinq, après un traitement de dix jours, cependant que vingt-cinq témoins meurent dès la 24e heure. Il semble bien que ce travail soit le premier qui ait été réalisé sur l'action de la pénicilline vis-à-vis d'un anaérobie.

En cette même année, Mc Intosh et Selbie éprouvent sur des souris infectées par *Welchia perfringens* l'action du sel de baryum de la pénicilline. Tous les animaux furent sauvés avec un traitement de 21 U.O. administrées immédiatement après inoculation et répétées trois et six heures après.

Les difficultés de toutes sortes causées par la guerre ralentissent le rythme des publications — sinon des travaux — qui n'ont commencé à nous parvenir qu'en 1943.

D'après Hac et Hubert, la pénicilline donne des résultats supérieurs aux sulfamides dans le traitement des injections expérimentales de la souris par *W. perfringens*. Une injection sous-cutanée unique de 50 unités Florey pratiquée en même temps que l'inoculation intramusculaire de *Welchia perfringens* protège 98 % des animaux. Des injections répétées de petites doses donnent des résultats aussi bons qu'une dose élevée unique. Si on retarde l'injection de plus de trois heures, le taux des souris survivantes baisse. Si la pénicilline est injectée de façon répétée au lieu de l'infection, les lésions locales sont complètement guéries en trois semaines. Si l'expérimentation a lieu sur des cobayes au lieu de souris, les résultats sont aussi favorables.

Mac Kee, Hamre et Rake (1943) établissent expérimentalement l'échelle d'efficacité comparative des sulfamides et des substances antibiotiques sur les anaérobies de la gangrène gazeuse : dans l'ordre décroissant, ce sont la tyrothricine, la pénicilline, la sulfadiazine, le sulfathiazol, l'aspergilline, la gliothoxine, la sulfanilamide. Ceci *in vitro*, tandis que *in vivo* la pénicilline se montre plus active avec l'aspergilline, que la gliotoxine et la tyrothricine.

Dans leur sérieuse étude publiée en 1946, Siebenmann G. D. et Plummer H. se proposent d'apprécier l'efficacité relative de différentes méthodes de traitement des infections à *perfringens* chez la souris : *a*) soit une chimiothérapie impliquant la pénicilline seule ou en combinaison; *b*) soit le sérum antitoxique spécifique; *c*) soit des combinaisons variées de médications chimiques et sérothérapiques. Ils inoculent les souris par voie intramusculaire avec environ cinq à dix doses minima mortelles (D.M.m.) d'une souche virulente de *perfringens* en suspension dans une solution de chlorure de calcium. Les animaux sont observés tous les jours jusqu'au trentième. Les sulfamides étudiées sont données par voie intramusculaire, locale ou bucale, environ une heure après l'inoculation.

a) Parmi les sulfamides administrées localement, le « marfanil » fut de beaucoup la plus efficace : 2 mmg. de ce médicament équivalent à 50 U.O. Le mélange pénicilline et marfanil sauve la vie à 90 % des souris inoculées; cependant, selon ces auteurs, la combinaison des sulfamides avec la pénicilline ne présente aucun avantage sur l'emploi de la pénicilline seule.

b) Ils prétendent que 25 unités internationales d'antitoxine spécifique administrées une heure après l'injection et répétées chaque jour pendant huit jours, préservent 95 % des souris. Dans le cas où le traitement serait institué plus tard, soit quatre heures après l'inoculation, la sérothérapie est définitivement supérieure à la pénicilline.

c) Les expériences dans lesquelles l'antitoxine fut combinée au sulfathiazol par voie buccale et à la pénicillothérapie associée au marfanil localement, montrent que les deux formes de traitement agissent en synergie, car elles réduisent considérablement la mortalité et retardent l'apparition des lésions.

Nagler F. P. O. (février 1945) inocule un groupe de vingt ou quinze cobayes avec 10 D.M.m. environ d'une suspension de *perfringens* type A provenant d'une souche particulièrement active. La pénicillo-sensibilité recherchée préalablement montre que 0,2 U.O. par centimètre cube l'inhibent complètement. On commence le traitement six heures après l'inoculation soit avec la pénicilline seule, soit avec l'antitoxine, soit avec les deux à la fois; leurs résultats montrent que la pénicilline ou l'antitoxine données seules sont inefficaces comparativement à la thérapeutique combinée : les pourcentages respectifs d'animaux survivant au dixième jour de ces diverses formes de traitement sont 0,7 %, 7 % et 73 %.

Quand on maintient à un taux constant de 1.200 U.I. les doses d'antitoxines tandis que l'on augmente en même temps les doses de pénicilline, la mortalité baisse jusqu'à une limite qui correspond à 26.000 U.O.

Quand on augmente l'intervalle entre les injections de trois heures à six heures, le taux de mortalité augmente d'une façon sensible. La combinaison entre antitoxine et pénicilline est plus efficace que celle entre antitoxine et sulfadiazine, les taux de survivance étant respectivement de 73 % et 27 %.

Welchia perfringens n'a pas été le seul microbe étudié de la flore très complexe de la gangrène gazeuse. Nous devons à une équipe de vétérinaires français une étude expérimentale sur *Clostridium septicum* : Guilhon J., Thiery et Marty (juin 1945) emploient la souche bovine Aukly du Laboratoire national de Recherches vétérinaires, isolée en 1928; l'inoculat est de 1/4 de cm^3 intramusculaire, l'animal réactif est le cobaye. Ils font varier l'intervalle entre la première injection de pénicilline et l'inoculation, la dose totale de pénicilline, et apprécient la survie en heures.

Ils concluent que la pénicilline à la dose de 2.000 à 3.000 U.O. est capable de ralentir de façon très notable la multiplication de *Clostridium septicum* chez le cobaye au point d'obtenir des survies de trente-cinq à quatre-vingt-quatre heures, suivant les doses inoculées et le rythme des injections, alors que le témoin meurt entre sept et vingt heures.

Tels sont quelques-uns des travaux expérimentaux qui constituent la base de nos connaissances sur la pénicillo-sensibilité des anaérobies. Dans les observations et rapports cliniques que nous allons résumer maintenant, nous verrons dans quelle mesure la pratique médicale et chirurgicale a confirmé les espoirs de l'expérimentation.

Si les blessures de guerre et la gangrène gazeuse y tiennent une grande place, c'est que les conditions de septicité dans lesquelles se produisent les blessures de guerre en font de véritables milieux de culture pour les anaérobies d'origine tellurique. Les études bactériologiques faites au cours des deux dernières guerres en fournissent la preuve.

Nous reproduisons ici pour mémoire un tableau publié par Greenberg qui résume les travaux effectués sur le théâtre de guerre italien au cours de la dernière guerre.

Caractère des plaies	Légères traitées chirurgt.	Légères sulfamides	Plus sévères	Multiples et plus sévère gangrène gaz. clinique
Moment de l'examen	Entre 4 - 60 jours	Entre 3 - 16 h.	Entre 4 - 30 h.	Entre 4 - 30 h.
Str. Pyogenes	40	2	9	2
Str. hemolyticus ...	11	»	3	1
Cl. septicum	»	2	»	»
» *œdematiens*	»	1	6	3
» *histolyticum* ...	»	»	2	1
» *sporogenes*	»	5	8	3
» *bifermentans* ...	2	3	8	8
» *Sordellii*	2	3	8	8
W. perfringens ...	2	2	17	14
Pl. tetani	2	»	1	»
Autres clostridiacées	1	»	4	3
Nombre de cas	87	25	36	19

CHAPITRE II

FAITS CLINIQUES

En 1943 Keefer, Blake, Marshall, Lockwood et Wood publient les résultats du traitement de cinq cents cas d'infections par la pénicilline, parmi lesquels nous relevons : six cas causés par un streptocoque anaérobie : dans cinq cas il s'agit d'infections utérines dont trois guérissent, tandis que deux meurent de complications pulmonaires; le sixième cas est une méningite après fracture du crâne et guérit aussi.

Dans un article publié dans le numéro spécial du *Journal of Amer Med. Ass.*, consacré à la pénicilline (1944), le major Champ-Lyons étudie l'action de la pénicillothérapie au cours d'affections chirurgicales relevées dans l'armée américaine :

Dans un premier groupe de cas, comprenant les affections aiguës, nous relevons deux cas de cellulite à *W. perfringens,* toutes deux guéries par la pénicilline.

Trente-quatre cas d'infections putrides à évolution chronique dans la flore desquelles on trouve trente-deux fois des clostridies protéolytiques, réagissent favorablement à la pénicilline. Herrell, Jeffrey, Thomson, Cutler, Sandusky, Mac Lennan, Dowdy, Sewel, Vincent, Wiles, Mac Knight, Wright, Mac Farlane rapportent en 1944 dans de nombreux articles, les résultats de leur expérience dans le traitement des gangrènes gazeuzes et des plaies de guerre.

Herrell affirme l'efficacité de la pénicillothérapie dans la gangrène gazeuse tout en insistant sur la nécessité d'associer à ce traitement l'antitoxine — la pénicilline ne possédant aucune action neutralisante à l'égard des toxines microbiennes.

Jefferey et Thomson sont persuadés de la valeur thérapeutique de la pénicilline, quoique leurs premières observations portent sur des cas au-dessus de toutes ressources chirurgicales et vus trente-six heures après la blessure.

Cultler et Sandusky prétendent que la pénicilline employée prophylactiquement peut modifier l'infection autant par action directe sur *Welchia perfringens* que par inhibition de la croissance d'autres bactéries, lesquelles prédisposent ou facilitent l'infection gangréneuse.

Mac Farlane souligne l'efficacité des substances bactério-statiques — dont la pénicilline — mais affirme que celle-ci n'abaisse pas la mortalité au-dessous du pourcentage classique de 40 % communément réalisé dans les gangrènes de la cuisse et de l'épaule.

Kepl, Ochsner et Dixon rapportent deux cas de gangrène gazeuse traités par la pénicilline; le premier est une cellulite à *W. perfringens* associé à *staphylococcus aurentiacus;* la pénicilline agit et guérit le malade en application locale. Le deuxième cas est une gangrène du membre supérieur dans lequel on identifie *W. perfringens* et le streptocoque hémolytique; la pénicillothérapie rétablit la situation alors que la sérothérapie antigangréneuse et les sulfamides n'avaient pu empêcher l'amputation.

En 1944, Herrell, Nichol, Heilman publient cinquante observations d'infections dans lesquelles la pénicilline fut utilisée : nous relevons : un cas de bactériémie à Streptocoque anaérobie; trois cas de cellulite grave sans bactériémie, à flore mixte : Streptocoque anaérobie, bacille fusiforme, Spirilles, qui guérissent ; enfin six cas de gangrène gazeuse que l'on traite par la triple association de la chirurgie, de la pénicilline et de la sérothérapie, dont quatre guérissent. E. Butler rapporte (1944) l'observation d'une infection du doigt consécutive à une morsure dont la flore s'établit comme suit : *Staphylococcus aureus, Streptococcus anaerobius, Bacillus fusiformis,* et qui guérit en moins d'un mois par la pénicillothérapie locale et intraveineuse.

Au cours de l'année 1945, les succès de la pénicillothérapie incitent les chercheurs à en élargir les indications; quelques-uns s'attaquent au problème de la sensibilité du tétanos vis-à-vis de la pénicilline. Ainsi Kurman et Buxton (1945), puis Altemeier, enfin Levaditi et Vaisman (1946) rapportent les résultats de leurs essais soit cliniques, soit expérimentaux.

Les deux premiers auteurs cités avaient tiré une conclusion favorable de deux cas dans lequels ils avaient associé la pénicilline à l'antitoxine; mais les conclusions d'Altemeier basées sur une expérience de treize cas traités par le sérum et la pénicilline sont absolument négatives. Dans aucun cas il n'a été possible d'attribuer à la pénicilline le moindre effet sur la fréquence, la durée et l'intensité des crises toniques; la pénicilline n'a pas eu d'action sur la température ou la fréquence du pouls — résultats qui ne peuvent surprendre si l'on se souvient que la pénicilline ne manifeste aucune action neutralisante vis-à-vis des toxines microbiennes.

Levaditi et Vaisman confirment ces résultats (déc. 1945). Ils montrent que, tout en se révélant antibiotique *in vitro* à l'égard de *Plectridium tetani*, la pénicilline n'exerce aucune activité thérapeutique chez les souris infectées avec des cultures de bacilles tétaniques, et cela même si de telles cultures sont au préalable débarrassées de la toxine qu'elles contiennent.

En 1945, une série de publications virent le jour, qui rendaient compte des résultats d'observations, où d'autres germes que ceux de la gangrène gazeuse étaient en cause.

Roberts, Tubbs, Bates rapportent six cas de suppurations pulmonaires à flore mixte dont cinq guérissent sous l'effet de la pénicilline. Le sixième n'est pas modifié par la pénicilline. Dans ce cas, la flore était constituée par des cocci gram-positifs et gram-négatifs *Streptococcus anaerobius, Bacillus fusiformis.*

Grimshaw et Stert décrivent deux cas de gangrène postopératoire de la peau de l'abdomen, traités avec succès,

l'un par excision chirurgicale et électrocautérisation, l'autre par la pénicilline intraveineuse.

Mac Gregor et Long ont traité localement des infections de la bouche et des amygdales au moyen de pastilles pénicillinées : ils concluent que la pénicilline a une action prophylactique et curative sur les infections du type Vincent : spirochètes et bacilles fusiformes disparaissent complètement en deux jours.

Desbuquois et Iselin (1945) ont publié l'observation d'un cas de septicémie à *Spherophorus funduliformis* post-angineuse grave, avec phlébite de la jugulaire, pleurésie putride métastatique nécessitant une intervention chirurgicale. La pénicilline pratiquée *in extremis* à raison de 180.000 unités au total amène la guérison complète en huit jours.

Lemierre, Morin et Rathery (juillet 1945) rapportent quatre cas d'infections à *Spherophorus fundiliformis* : deux septicémies, une bactériémie, une infection grave. Dans les quatre cas, la stérilisation du sang et du foyer a été complète et la guérison totale.

Les mêmes auteurs rapportent l'année suivante (1946) d'autres observations d'infections à anaérobies traitées par la pénicilline : il s'agit de trois cas de septicémie post-abortum à *perfringens* dans lesquels la pénicillothérapie a amené deux fois une stérilisation du sang très rapide; mais aucun malade n'a pu être sauvé, le traitement ayant été institué trop tard alors que les lésions dues au *perfringens* étaient définitives.

Par contre, le même traitement institué dans six cas de septicémie à *S. funduliformis* a amené chaque fois une stérilisation rapide du sang et une guérison complète; un cas d'infection à *funduliformis* d'aspect clinique « foie appendiculaire » après appendicite aiguë a été également guéri par la pénicilline.

Fischer, Florey, Grimson et Williams (mars 1944) soutiennent la thèse selon laquelle le rôle de la pénicilline

est de prévenir le développement de la gangrène gazeuse plutôt que de traiter la maladie déclarée. Ils présentent des statistiques établies avec des cas d'infections à *perfringens* datant de deux à quatre jours au plus : 3.907 blessures de guerre sur lesquelles 436 (soit 11 %) sont traitées par la pénicilline. Parmi ces dernières, 94 % répondaient aux descriptions cliniques qui les rendaient susceptibles de devenir gangréneuses : il n'y eut que deux cas de gangrène gazeuse, soit 0,46 % sur les 436 cas et pas un seul mort à l'hôpital.

Malgré ces statistiques excellentes aussi bien sous le rapport des chiffres que sous celui de la qualification de la flore microbienne, l'auteur n'en conclut pas moins à la nécessité d'un traitement combiné associant la chirurgie, la sérothérapie, la pénicillothérapie et la sulfamidothérapie.

Innes et Ellis (1945) rapportent leurs expériences du front où ils eurent à traiter plus de 15.000 blessés de guerre. Ils soulignent les effets favorables du traitement par la pénicilline en dépit de quelques symptômes aberrants, tels que la « fièvre » survenant au cours du traitement et qui doit faire penser, quand elle persiste, à un abcès local.

Bentley, Thomson, Bingham et alt. (février 1945) insistent sur le rôle de la pénicilline dans le traitement des fractures ouvertes par suture précoce.

La même année, Gledhill rapporte les observations de trente-trois cas de gangrène gazeuse traités par la pénicilline par voie locale et parentérale, parmi lesquels il y eut un seul cas de mort, celle-ci étant survenue deux mois après infection chronique.

Faisant une critique des méthodes et des résultats de la pénicillothérapie, Naide et Sayen (1945) prétendent : « En dépit de l'augmentation d'efficacité des sérums et de la chimiothérapie locale et générale, les résultats du traitement de la gangrène gazeuse ne sont pas meilleurs qu'ils

étaient il y a vingt-cinq ans. La raison en est double : il y a insuffisance dans l'irrigation des tissus nécrosés et, par conséquent, la quantité de la pénicilline atteignant les tissus, au taux normal ordinaire des injections, est absolument insignifiante. » D'où découle l'emploi recommandé de doses considérables dans le but d'augmenter la concentration de pénicilline dans le sang qui atteint les tissus nécrosés et le blocage du sympathique simultanément effectué en vue de provoquer une vasodilatation périphérique.

Pour Greeenberg et Roy (1945), les échecs, quand ils ne sont pas dus à des causes mécaniques, sont liés à la présence d'un staphylocoque saprophyte résistant à la pénicilline.

Quelques travaux français de R. Martin, Nitti, Sureau, Berrod doivent être cités ici. Dans le livre de R. Martin et de ses collaborateurs, nous relevons deux observations ou chaque fois la pénicilline a amené la guérison : la première est celle d'un blessé, atteint de gangrène gazeuse; la seconde celle d'une infection à flore associée : *Proteus*, staphylocoque-*perfringens*.

W. perfringens a servi à A.-R. Prévot pour réaliser sa méthode de tirage rapide au vert-janus décrite en juin 1945. Il met en évidence l'inhibition exercée par la pénicilline sur le germe grâce à un indicateur de rH : le vert-janus, dont on note la décoloration. Ultérieurement, *W. perfringens* a été remplacé par *Clostridium butyricum* et en avril 1946 A.-R. Prévot, Digeon et Peyré présentaient les résultats de cinquante six titrages de pénicilline par la méthode ainsi modifiée.

Comme nous le verrons bientôt, le même principe au vert-janus nous a servi pour apprécier la pénicillo-sensibilité des anaérobies.

En 1946 (avril), les premiers résultats des travaux qui font l'objet de cette thèse ont été présentés à l'Académie de Médecine (A.-R. Prévot, A. Ferly). Nous reproduisons

ci-dessous les résultats obtenus dans l'étude de la pénicillosensibilité des anaérobies les plus fréquents dans les abcès pulmonaires, les pleurésies putrides, les abcès du cerveau, etc...

Fusobacterium disciformans souche	*Dc*1	*inhibé par* 5 *U.O.*
Ramibacterium alacteriolycum	*Dc*4	5
Ramibacterium ramosum	*CZ*1	1
Spherophorus funduliformis	*Ch*1	0,5
Streptococcus intermedius	*Bi*1	5
Fusiformis fusiformis	*TR*	2
Streptococcus fœtidus	*Cz*3	2
Veillonella alcalescens	*Fa*4	1
Ristella glutinosa	*Ch*	1
Ristella insolita	*Ts*9	0,5
Staphylococcus anaerobius	*Du*6	1
Staphylococcus anaerobius	*TR*7	1
W. perfringens	*Pi*	1
Cl. Pseudofallax	*Du*3	5

TABLEAU RECAPITULATIF DES GERMES ETUDIES PAR LES AUTEURS

GERMES ÉTUDIÉS	AUTEURS	ANNÉES
Welchia perfringens (Cl. welchii) et gangrène gazeuse.	Chain et Florey	1940-42 43-44
	Mc Intosh et Selbie	1942
	Hac et Hubert	1943
	Mc Kee, Hamre et Rake	1943
	Major Champ-Lyons	1943-44
	Pulvertaft	1944
	Mc Knight, Loewenberg et Wright	*id.*
	Mc Lennan et Mc Farlane	*id.*
	Wiles	*id.*
	Dowdy, Sewel et Vincent	*id.*
	Mc Lennan	*id.*
	Cutler et Thomson	*id.*
	Herrell	*id.*
	Kepl, Ochsner et Dixon	*id.*
	Gallardo	*id.*
	Sallmann	*id.*
	Bentley, Thomson et Bingham	1945
	Nagler	*id.*
	Fisher, Florey, Grimson et Williams	*id.*
	Innes et Ellis	*id.*
	Siebenmann et Plumer	*id.*
	Martin, Nitti, Berrod et Sureau	*id.*
	Roy et Greenberg	*id.*
	Naide et Sayen	*id.*
	Gledhill	*id.*
	Prévot (A.-R.)	*id.*
	Lemierre, Morin, Reilly et Rathery	1946

TABLEAU RECAPITULATIF DES GERMES ETUDIES PAR LES AUTEURS

GERMES ÉTUDIÉS	AUTEURS	ANNÉES
Cl. butyricum	Prévot, Peyré et Digeon	1946
Cl. sordellii	Harvey, Meleney	1944
Cl. septicum	Guilhon, Thiery et Marty	1945
Plectridium tetani	Buxton, Kurman	1945
	Altemeier	1946
	Levaditi	1946

FLORE DE VEILLON

Streptococcus	Keefer, Blake et Harshall	1943
anaerobius	Lockwood, Wood	1944
et	Herrell	1944
Staphylococcus	Butler	1945
anaerobius	Roberts et Tubbs et Bates	1945
	Grimshaw, Stert	*id.*
	Shaw, Sprawson et May	*id.*
	Herrell, Nichols et Heilman	*id.*
Spherophorus funduliformis	Lemierre, Morin et Rathery	1945
	Desbuquois et Iselin	*id.*
	Lemierre, Morin, Reilly et Rathery	1945
Fusiformis fusiformis	Mac Gregor et Long	*id.*
	Pickering et Grenville	1946

DEUXIEME PARTIE

Chapitre premier

EXPÉRIMENTATION IN VITRO

Principe

« Depuis que la méthode au vert-janus est utilisée de façon systématique pour le titrage rapide des pénicillines de production ou de récupération, nous avons eu l'occasion fréquente d'étendre son emploi à la mesure exacte de la pénicillo-sensibilité des souches anaérobies que les cliniciens envoient aux fins de détermination. Par la suite, nous avons appliqué systématiquement cette méthode à l'étude de la pénicillo-sensibilité des anaérobies de notre collection. Pour ce faire, il faut dans un premier temps déterminer la dose de culture jeune du microbe considéré capable de provoquer le virage du vert-janus en bouillon VF glucosé à 2 0/00 (réparti en tubes de Hall sans bille). Ce virage survient dans un temps très court inversement proportionnel au pouvoir réducteur du microbe, d'une à deux heures pour les réducteurs puissants, de six à huit heures pour les moins réducteurs. Il est provoqué par des doses d'inoculation variant de 0,1 cm^3 pour les espèces à croissance abondante à 0,05 cm^3 pour les espèces à croissance faible. » (Prévot et Ferly.)

Nous allons insister ici sur les détails de technique.

Milieu

Le milieu utilisé est le bouillon VF dont la formule s'établit ainsi :

Viande de bœuf dégraissée et hachée	3 kg 700
Foie de veau frais haché	0 kg 900
Eau de robinet	18 litres
ClH concentré pur	150 cc.
Pepsine Vaillant titre 500	10 gr.

1° Mettre au bain-Marie à 48° centigr. pendant dix-huit heures;

2° Arrêter la digestion par un chauffage à 85° pendant quinze minutes. Filtrer le jus décanté sur filtres. Durieux mou. Ce stock se conserve acide à la glacière;

3° Ajuster un litre de cette digestion pH 7,4 par la lessive de soude. Précipiter à 100° pendant dix minutes et filtrer sur papier Durieux demi-dur. Glucoser à 2 gr. par litre. Répartir en tubes. Stériliser à 100° pendant trente minutes.

Ceci est le milieu d'entretien des souches (souches en tubes 18/14 fermés dans le vide pour la conservation, tubes de Hall pour l'usage quotidien).

Bouillon au vert-janus.

Un litre de ce même bouillon est coloré par 2 cm^3 5 d'une solution de vert-janus à 1 % avant stérilisation, réparti en tubes de Hall. Stériliser une demi-heure à 110° centigrade.

L'anaérobiose.

L'anaérobiose est obtenue par l'emploi de tubes à étranglement dits de Hall, que l'on utilise sans billes, en les emplissant exactement jusqu'à l'étranglement, ce qui représente environ 7 cc. et auxquels on fait subir une ébullition de trente minutes avant l'ensemencement. On sait que l'anaérobiose est suffisante pour la pousse des germes anaérobies quand le rapport du diamètre d'ouverture du récipient à sa profondeur ne dépasse pas une certaine valeur qui a été calculée. Dans ces conditions, la bille de verre est inutile.

L'ébullition avant l'ensemencement suffit à chasser l'oxygène et assurer le départ des cultures.

Distribution de la pénicilline.

On distribue la pénicilline à la pipette graduée à des dilutions variant de 100 à 1/1.000. Nous avons couramment utilisé l'échelle suivante :

U.O. : 100; 50; 10; 5; 1; 1/10; 1/100; 1/1.000.

Soit : 8 tubes et 1 témoin qui ne reçoit pas de pénicilline..

Distribution des microbes.

Quand on utilise les souches de collection, la distribution des microbes se fait immédiatement après, avec une pipette graduée en commençant par le témoin, puis par les tubes ayant reçu les quantités les plus faibles de pénicilline. Nous avons pu déterminer la dose minimum rapide, c'est-à-dire la dose minimum de culture capable de donner un virage en six à douze heures. Cette dose a été toujours entre 0,2 cc. et 0,5 centicubes.

En clinique, on dilue en bouillon VF quelques gouttes du pus ou de la sérosité prélevée dans la lésion et on prend 0,5 cm^3 de cette dilution.

Homogénéisation.

Il est absolument nécessaire après la répartition des microbes et de la pénicilline de bien homogénéiser le mélange, car en général la pénicilline reste en surface et la suspension microbienne tombe au fond. Cette homogénéisation se fait en imprimant au tube vertical une série de mouvements rapides de rotation dans un plan légèrement oblique.

On place au bain-marie à 37° à l'étuve.

Lecture.

Le germe pousse dans le témoin qui est décoloré — et en même temps se décolorent tous les tubes où la pénicilline n'a pas inhibé la croissance du germe. Le premier tube non décoloré indique la dose minima inhibitrice et caractérise la pénicillo-sensibilité du germe. Si le germe est pénicillo-résistant, tous les tubes sont décolorés. La plus forte résistance constatée a été de cinquante unités.

Phénomènes aberrants : Irrégularités.

Elles peuvent être dues à la mauvaise homogénéisation. Parfois le témoin ne pousse pas (l'inoculat est trop faible). Parfois une décoloration immédiate provisoire survient dans le premier quart d'heure, pour disparaître ensuite — phénomène très curieux qui nous a amené à faire des hypothèses sur le mode d'action de la pénicilline.

Résultats.

Nous résumons dans une série de tableaux les résultats de nos expériences.

ACTION DE LA PENICILLINE SUR LES GERMES ANAEROBIES DE LA GANGRENE GAZEUSE

Tableau I

Germes	Gram	Sensibilité en U.O.
Welchia perfringens		
souches 9568	+	1,1
148	+	1,2
243	+	0,8
2.441	+	1,2
94	+	0,8
128	+	1,2
HA	+	0,4
Lechien	+	2
Welchia agni (Adra)	+	5
paludis (Staub)	+	5
wildsdoni (Rose)	+	5
ovitoxicus	+	50
Clostridum		
septicum (CH4)	+	1
(Chev)	+	1
(Chau 3)	+	0,1

Germes	Gram	Sensibilité en U.O.
bifermentans (Staub)	+	1
(Cheftel)	+	1
histolyticum (114 C)	+	1
(Chev)	+	1
hemolyticum (hist)	+	0,1
sporogenes (AB)	+	10
(3 I.)	+	10
(G. O.)	+	1,4
fallax (Tracol)	+	1
gigas	+	0,1
ærofœtidum (M. I.)	+	1
sordellii (82)	+	0,1
œdematiens	+	0,1
pseudofallax (Lessmann)	+	0,1

ACTION DE LA PENICILLINE SUR LES GERMES DU BOTULISME

Tableau II

Germes	Gram	Sensibilité en U.O. dose inhibitrice en U.O.
Clostridium botulinum		
types A	+	1
B	+	1
C	+	1

ACTION DE LA PENICILLINE SUR LE GERME DU TETANOS

Tableau III

Plectridium tetani	+	1

ACTION DE LA PENICILLINE SUR LA FLORE ENDOGENE DE VEILLON

Tableau IV

Germes	Gram	Dose de pénicilline inhibitrice
Staphylococcus anerobius (TR 10)	+	0,01
Streptococcus putridus (LB)	+	1
Streptococcus anaerobius (UV 2)	+	5
Diplococcus magnus (Bi III)		1
Veillonella parvula (Te III)	+	5
Ristella clostridiformis (II)	—	1
Eubacterium nitritogènes (W2)	—	5
Catenabacterium helminthoïdes (148 II)	+	5
Ramibacterium ramosum (1131)	+	5
Fusiformis biacutus	—	0,01
Fusiformis fusiformis	—	0,01

ACTION DE LA PENICILLINE SUR LES GERMES DU GENRE PLECTRIDIUM

Tableau V

Plectridium		
pseudotetanicum Reb	+	1
incertum N	+	1
fluxum 1612	+	5
TR 111	+	0,1
tetanoporphum A	+	1
tertium Henry	+	5
saprogènes 9546	+	0,1
3148	+	0,1
putrificum LP	+	10
Bienstock	+	10
gazogènes II bis	+	5

Chapitre II

Étude de l'action de la pénicilline sur les déshydrogénases des germes anaérobies à l'état non proliférant.

Le titrage de la pénicilline et le test de la pénicillo-sensibilité au vert-janus sont basés sur le virage du colorant sous l'effet des systèmes oxydo-réducteurs mis en jeu par la pousse du microbe. Au cours des opérations de titrage effectuées par nous et de nos expériences de pénicillo-sensibilité, nous avons observé un phénomène de réduction quasi-immédiate du milieu au vert-janus survenant dans le premier quart d'heure qui suit l'ensemencement des tubes : ce virage n'a aucun rapport avec celui du titrage et ne correspond pas à lui.

Nous nous sommes demandé si la pénicilline n'était pas capable d'inhiber certaines déshydrogénases des germes anaérobies à l'état non proliférant. Pour cela nous avons employé la technique de Thunberg.

Les germes provenant des cultures en tubes de Hall âgées de 3 à 6 heures sont centrifugés, lavés et remis en suspensions dans un volume approprié d'eau physiologique, soit le culot de 12 à 18 tubes de Hall dans 5 à 10 cm³ d'eau physiologique.

Comme donateur d'hydrogène, nous avons utilisé le glucose à la concentration M/10.

Comme colorants accepteurs d'hydrogène, nous avons employé le bleau de méthylène, le vert-janus, la safranine, le rouge neutre.

Le volume total était de 5 cm³.

Protocole

Solution tampon à pH 7,7	1 cm³
Solution de bleu de méthylène à 2 %	1 cm³
Suspension de germes	0 cm³ 5
(17 tubes de Hall pour 5 cm³ eau physiologique)	
Glucose. Solution M/10	1 cm³
Pénicilline 5 U.O./cm³	1 cm³
Sérum physiologique q.s.p.	5 cm³

Germe : *Clostridium butyricum*
Culture âgée de 3 à 6 heures.
Tubes scellés sous vide.
Bain-Marie à 37°.

Expérience I.

Le temps de décoloration est exprimé en minutes.

L'écart de temps observé entre le virage des tubes avec pénicilline et le témoin sans pénicilline est rapporté en valeur absolue ((1) — (2) :) et en valeur relative par rapport au témoin (%)

	Temps de décoloration		Différence	
	avec p. (1)	sans p. (2)	(1)—(2)	%
	21 30	18 21		
Moyenne.	18	19	+ 6	+ 31 %

Expérience II.

Bleu de méthylène à 1 % ..... 1 cm³
Suspension de germes ..... 0 cm³ 5
(8 tubes de Hall pour 5 cm³ eau physiologique)
Pénicilline 100 U.O./cm³ ..... 1 cm³

75	36	+ 39	+ 108 %

Expérience III.

Bleu de méthylène à 10/00 (1 %) ..... 1 cm³
Suspension de germes ..... 0 cm³ 5
(8tubes de Hall pour 5 cm³ d'eau physiologique)
Pénicilline 1.000 U.O. ..... 1 cm³

30	21	+ 9	+ 43 %

Expérience IV.

Bleu de méthylène à 1 % ..... 1 cm³
Pénicilline 1.000 U.O. ..... 1 cm³
Suspension de germes ..... 0 cm³ 5
(8 tubes de Hall pour 5 cm³)

	Temps de décoloration		Différence	
	avec p. (1)	sans p. (2)	(1)—(2)	%
	8 9	7 6		
Moyenne.	8,30	6,30	+ 2	+ 30 %

Expérience V.

Bleu de méthylène 2 %.

	30 30	30 40		
Moyenne.	30	35	—5	—14 %

Expérience VI.

Safranine concentrations variables .... 1 cm³
Suspension de germes (12 tubes dans 5 cm³ d'eau physiologique) ..... 0 cm³ 5

Safranine				
1/1.000	46	13	+ 30	+ 19
1/10.000	14	8	+ 6	+ 75
1/100.000	— 10 — 26	8 10		
Moyenne.	18	9	+ 9	+ 50

Expérience VII.

Rouge neutre concentrations variables. 1 cm³
Suspension de germes (12 tubes dans 5 cm³) ..... 0 cm³ 5

Rouge neutre	Temps de décoloration avec p. (1)	Temps de décoloration sans p. (2)	Différence (1)—(2)	Différence %
1/10.000	9	7	+ 2	
	27	15	+ 12	
Moyenne.	18	11	+ 7	64
1/100.000	5	11	— 6	
	16	14	+ 2	
Moyenne.	10'30	12'30	— 2	— 17 %

Expérience VIII.

Rouge neutre 1/10.000 ..... 1 cm³
Suspension de germes (18 tubes dans 10 cm³) doses variables 0,5; 0,6; 0,3; 0,2 cm³.

Suspension de germes	Temps de décoloration avec p. (1)	Temps de décoloration sans p. (2)	Différence (1)—(2)	Différence %
0 cm³ 5	11	14		
	12	17		
Moyenne.	11'30	15'30	— 4	— 31 %
0 cm³ 3	87	85		
	80	84		
Moyenne.	83'30	84'30	— 1	— 1,2 %

Expérience IX.

Rouge neutre 1/10.000 ..... 1 cm³
Suspension de germes (13 tubes dans 10 cm³) doses variables : 0,4; 0,3; 0,2 cm³.

Suspension de germes	Temps de décoloration avec p. (1)	Temps de décoloration sans p. (2)	Différence (1)—(2)	Différence %
0,4	3	5		
	3	5		
Moyenne.	3	4'30	— 1'30	— 33 %
0,3	5	11	— 6	— 55 %
0,2	25	12		
Moyenne.	16	12	— 4	+ 33 %

Expérience X.

Rouge neutre 1/10.000 ..... 1 cm³
Suspension microbienne ..... 0 cm³ 2
Pénicilline 1.000 U.O./cm³.

	60	34'45		
	58	31'45		
	57	55		
	23'40	22'30		
	14'30	20'15		
	9'30	43'30		
	9'40	46		
Moyenne.	33'11	36'15	— 3'4	— 9 %

Expérience XI.

Safranine 1/10.000 ..... 1 cm³
Suspension microbienne (12 tubes pour 10 cm³ d'eau) ..... 0 cm³ 5

	Temps de décoloration		Différence	
	avec p. (1)	sans p. (2)	(1)—(2)	%
	23	21		
	21	24		
	16	29		
	18	17		
	20	14		
	18	16		
	21	14		
	19	15		
	21	13		
Moyenne.	20	18	+ 2	+ 11,1 %

Interprétation de ces expériences :

On voit que les tubes contenant de la pénicilline ne présentent aucun retard régulier et constant; la vitesse de décoloration complète de l'indicateur est sensiblement la même pour un germe donné, en présence ou en l'absence de pénicilline. Les écarts observés au cours des expériences rapportées ci-dessus se font tantôt dans un sens, tantôt dans un autre et leur amplitude est de même ordre de grandeur que celle des écarts que l'on observe dans les tubes sans pénicilline.

La pénicilline n'exerce pas une action inhibitrice particulière sur les déshydrogénases des germes, une fois que celles-ci se sont développées. La pénicilline inhibe seulement la croissance des germes.

L'emploi, comme signe de la vitalité des germes anaérobies de leur action réductrice sur un colorant tel que vert-janus est donc parfaitement justifié dans le test de la pénicillo-sensibilité : lorsque dans un tube ensemencé, contenant de la pénicilline, il ne se produit pas de décoloration, c'est que la croissance même du genre a été inhibée. C'est bien là le phénomène que l'on veut mettre en évidence.

L'absence de décoloration d'un tube n'est pas due à une action inhibitrice de la pénicilline sur les déshydrogénases du germe étudié, mais à son action inhibitrice sur la croissance de ce germe.

Chapitre III

Action de la pénicilline à doses sub-bactériostatiques sur la fermentation anaérobie de Clostridium butyricum.

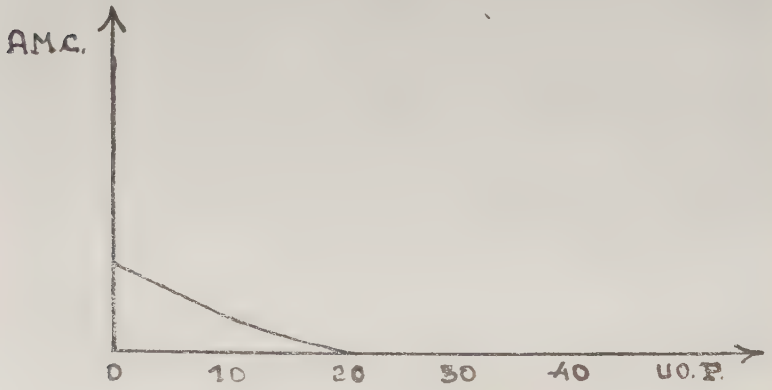
Nous avions eu maintes fois l'occasion de constater lors des expériences de pénicillo-sensibilité, au cours des titrages et de l'expérimentation sur le cobaye, une action excitante de la pénicilline aux doses inférieures à la dose inhibitrice. Pour résoudre le problème de savoir si la pénicilline à doses sub-bactériostatiques avait une action excitante quelconque sur le métabolisme des germes, nous avons été amené à étudier le métabolisme de *Clostridium butyricum* en présence de faibles quantités de pénicilline.

Quatre ballons de 500 cm³ ont été ensemencés avec *Clostridium butyricum* (10 cm³ d'une culture de 5 heures). Les trois premiers reçoivent 60,20 et 30 U.O. Le quatrième sert de témoin. La fermentation dure six jours — étuve à 37° — au bout desquels on en analyse les produits terminaux (1).

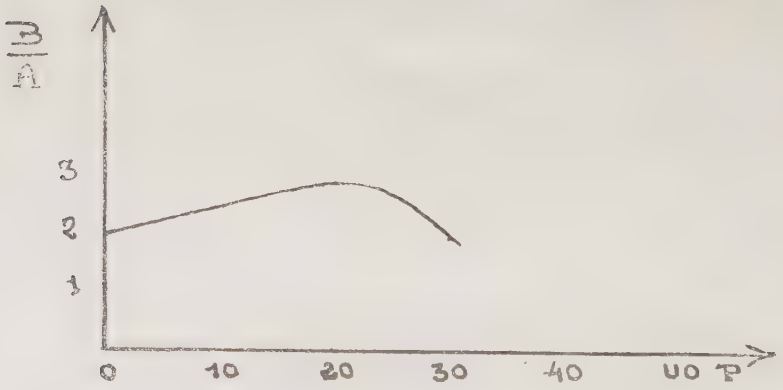
Les résultats sont exprimés dans le tableau suivant :

Produits de la fermentation	Témoin	10 UO	20 UO	30 UO
Aldéhyde				
Acétone				
Amines volatiles				
Phénols	0	0	0	0
Alcools	0	0	0	0
Indol	0	0	0	0
Scatol	0	0	0	0
Acétyl-méthyl-carbinol	petite quantité	traces	0	0
Ammoniac	0,037	0,037	0,037	0,034
Acidité volatile totale .	0,136	0,159	0,131	0,199
Type fermentaire :				
butyrique B	2	3 B 2	3	2
acétique A	1	1 A 1	1	1
Acide lactique :	+	+		

Nous reproduisons sur deux graphiques ci-joints les courbes caractéristiques d'évolution de l'acétyl-méthyl-carbinol et du type fermentaire. L'ammoniac varie très peu pour la dose la plus élevée de pénicilline. Les acides volatiles totaux suivent une variation difficilement interprétable.



Variation de la production de l'acétyl-méthyl-carbinol.



Variation du type fermentaire : butyrique acétique, déterminé selon la méthode de DUCLAUX.

(1) — Expérience faite avec la collaboration de M^lle^ Péyré, que nous remercions vivement.

Chapitre IV

Expérimentation in vivo.

Nous n'avons pas pu réaliser une expérimentation *in vivo* importante étant donnée la pénurie d'animaux de laboratoire. Nous avons dû la restreindre à deux germes n'ayant pas encore été étudiés à ce point de vue :

Clostridium histolyticum

Clostridium œdematiens

Nous avons utilisé le cobaye comme animal d'expérience et une pénicilline américaine qui nous a été fournie par l'Institut Pasteur (marques Heyden et Merck).

Dans le premier temps de notre expérimentation, nous avons déterminé la dose minimum mortelle pour chacun des germes considérés. Dans un deuxième temps, nous injectons par voie intramusculaire, les cobayes et, en même temps, dans la cuisse opposée une dose de pénicilline que nous renouvelons chaque deux heures. Un nombre égal de témoins est inoculé.

A) Clostridium histolycum.

Souche Chevaux.

Age de la culture : 24 heures.

1° Détermination de la dose mortelle minimum.

Poids en grammes des cobayes	Doses en cm^3 de culture	Survie en heures
300	2 cm^3	9
320	1	12
450	0,5	24
360	0,25	60
380	0,25	60

2° Nous donnons en trois tableaux les résultats de notre expérimentation.

Tableau I.

Poids en gr. des cobayes	Dose en cm³ de culture inoculée	Dose totale de pénicilline	Heure de la mort	Survie en heures
260	0,5	1.000	5e	0
450	0,5	4.500	60e	42
250	0,5	3.500	36e	18
260	0,5	2.000	18e	0
230	0,5	4.000	33e	15
260	0,5	0	18e	
275	0,5	0	18e	
220	0,5	0	18e	
270	0,5	0	18e	
260	0,5	0	18e	

Tableau II.

470	0,25	2.500	24e	
420	0,25	12.000	77e	
440	0,25	2.500	24e	Nulle.
405	0,25	2.500	24e	
520	0,25	0	4e	(cong. pul.)
490	0,25	0	24e	
560	0,25	0	24e	
550	0,25	0	84e	

Tableau III

660	0,50	20.500	36e	Nulle.
690	0,50	7.000	20e	
730	0,50	0	36e	
705	0,50	0	36e	

B) Clostridium œdematiens

Souche Delhomme.

Age de la culture : 24 heures.

1° Détermination de la dose minimum mortelle.

Poids en grammes des cobayes	Dose en cm³ de culture	Survie en heures
550	0,10	18
418	0,15	18
330	0,02	18
520	0,02	50
320	0,01	50

2° Résultats.

Poids en gr. des cobayes	Dose en cm³ de culture inoculée	Dose totale de pénicilline	Heure de la mort	Survie en heures
	0,01			
330	*id.*	0	72°	
280	*id.*	0	72°	
330	*id.*	0	72°	
360	*id.*	0	96°	
680	0,01	18.000	72°	
340	*id.*	18.000	36°	
320	*id.*	18.000	48°	Nulle.
320	*id.*	21.000	96°	

Conclusion.

Il semble bien, dans nos conditions d'expériences, que la pénicilline reste sans effet sur les infections expérimentales causées par *Clostridium histolyticum* ou par *Clostridium œdematiens* même pour des doses élevées de pénicilline (2.000 U.O. par injection).

TROISIEME PARTIE

Conclusions.

A. Les recherches bibliographiques que nous avons effectuées nous permettent quelques constatations :

1° Sur le nombre assez restreint de germes étudiés par les auteurs, les succès expérimentaux n'ont pas toujours été vérifiés par la clinique.

2° Il est acquis cependant que la pénicilline est efficace dans un certain nombre d'infections causées par des germes de la flore de Veillon :

Streptocoque anaérobie
Staphylocoque anaérobie
Bacillus funduliformis
Bacillus fusiformis

Elle est efficace dans les infections causées par les germes du groupe *perfringens* — à condition d'associer à la médication antibiotique les autres termes de la thérapeutique classique antigangréneuse : sérothérapie et chirurgie, et de satisfaire aux nécessités de précocité de cette thérapeutique.

3° La pénicilline est sans effet sur le tétanos.

B. La partie expérimentale de notre travail nous a permis d'établir la sensibilité *in vitro* d'un assez grand nombre de germes anaérobies de souches différentes. Nous avons constaté ceci :

1. La physiologie particulière des germes anaérobies ne crée pas de conditions spéciales à la bactériostase pénicillinique *in vitro*. Cette bactériostase s'établit :

pour 26 souches, entre 1 et 2 U.O.
» 14 » au-dessous de 1 U.O.
» 11 » entre 2 et 5 U.O.
» 5 » au-dessus de 5 U.O.

Un seul germe s'est montré particulièrement résistant, il s'agit de *Welchia perfringens* var. *ovitoxicus* qui a été inhibi par 50 U.O.

Les différences plus ou moins importantes se répartissent suivant les genres, les espèces, les variétés ou les souches d'une même variété (voir les 8 souches de Bacille *perfringens*).

2. Plusieurs facteurs sont susceptibles de modifier la sensibilité d'une même souche d'un même genre — dans des conditions expérimentales définies : tels sont : l'âge de la souche, l'âge de la culture, la pénicillo-résistance du germe.

a) Les souches vieilles donnent des résultats difficilement interprétables;

b) Dans la pratique du titrage de la pénicilline, par la méthode au vert-janus, l'âge de la culture peut causer soit des irrégularités, soit un retard dans l'apparition des phénomènes de réduction. Le retard permet de distinguer les titrages lents effectués avec des cultures vieilles de 6 à 12 heures, des titrages rapides effectués avec des cultures de 3 à 6 heures.

c) Il faut tenir compte de la pénicillo-résistance acquise par certains microbes au cours de traitements antérieurs : c'est le cas de *Dialister pneumosintes* : « Au cours d'une infection tenace — suppuration pulmonaire et abcès du cerveau —, ce germe fut trouvé dans tous les foyers et dans le sang des grands accès fébriles. Lors du premier isolement, il était inhibé par 0,5 U.O. La pénicillothérapie amena une rémission marquée. Au cours d'une rechute grave, non améliorée par la pénicillothérapie, le même microbe réisolé d'un foyen purulent, résistait à 100 U.O. »

3. Ces microbes peuvent bénéficier d'une stabilité relative de leur sensibilité au cours des repiquages successifs. Ainsi la souche HA (*Welchia perfringens*) qui a servi à titrer la pénicilline à l'Institut Pasteur, est restée longtemps stable à 0,5 U.O. Mais elle a ensuite augmenté sa

sensibilité jusqu'à 0,3 U.O. Il s'agit sans doute d'une mutation, ce qui nécessite dans la pratique du titrage un étalonnage quotidien de la souche avec la pénicilline titrée.

4. Le processus biochimique par quoi la pénicilline intervient dans la croissance des germes n'a pu être précisé par nous. Nul doute que la connaissance de la formule chimique de la pénicilline ne permette de résoudre bientôt ce problème.

C. Notre expérimentation *in vivo* nous a permis de mieux saisir les rapports de la pénicillothérapie et de l'infection anaérobie qui est un phénomène complexe.

1. L'échec de la pénicillothérapie dans l'infection provoquée du cobaye par *Clostridium histolyticum* et *Clostridium œdematiens* met en évidence le rôle joué par les processus diastasiques et toxiniques par quoi se caractérisent certaines infections anaérobies d'origine tellurique.

Dans les deux cas étudiés, une pénicillothérapie contemporaine à l'infection est incapable d'arrêter la progression extrêmement rapide des lésions irréversibles que développaient les germes.

C'est aussi le cas de l'infection tétanique.

2. Devant la violence des phénomènes ci-dessus signalés et leur rapidité, la précocité du traitement tient une importance plus grande que son intensité. C'est là une justification de la méthode anglo-saxonne de pénicillothérapie préventive systématique de toute blessure suspecte.

D. En conclusion: l'expérimentation *in vitro* nous montre que les germes anaérobies sont en général sensibles à l'action bactériostatique de la pénicilline.

Plus proche des conditions réelles de l'infection microbienne, l'expérimentation *in vivo* nous fait connaître les facteurs qui interdisent au clinicien de baser son pronostic exclusivement sur le test de sensibilité du germe en cause.

BIBLIOGRAPHIE

Welchia perfringens et gangrène gazeuse.

ALTEIMEIER W.-A. — Collective *Rev. Intern. Osbt. Surg.*, 1942; *75*, 518.

ANONYME. — *Brit Journ. of Surg.* 1944; 27.

BENTLY, THOMSON, BINGHAM et alt. — Lancet, 1945; *248*, 282.

CHAIN. .. Lancet, 1940; *2*, 226.

FLOREY et GARDNER. — *Id.*, 1945; *I.*

CUTLER et SANDUSKY. — *Brit Journ. of Surg.*, 1944; *32*, 168.

DALSACE. — *Médecin français*, 1944 (janvier); 7.

DOWDY, SEWEL et VINCENT. — *New YorK State J. Med.* 194; *45*, 1890-96.

FISCHER, FLOREY, GRIMSON et WILLIAMS. — *Lancet*, 1945; 248, 376.

GALLARDO. — *War Med.*, 1944; *6*, n° 2; 86-91.

GLEDHILL. — *Lancet*, 1945; *2*, 264.

GREENBERG C. — *J. Canad. Med. Serv.*, 1945; *2*, 133.

HAC et HUBERT. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Méd.*, 1943; *51*, 61, 2. — *Jour. Inf. Dis.*, 1944; 74, 164-172.

HAMILTON. — *J. Canad. Med. Serv.*, 1945; *2*, n° 3, 387.

HERRELL. — *South Med. Journ.* 1944; *37*, 150.

INNES A. et ELLIS. — *Lancet*, 1945; *248*, 524.

JEFFRE et THOMSON. — *Brit. Med. Journ.*, 1944; *4356*, L. — *Brit. J. Surg.*, 1944; *82*, 159.

KEPL M., OCHSNER A. et DIXON J.-L. — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 1944; *126*, 96.

KUNKEL et STEAD E.-A. — *Journ. Clin. Investig.*, 1938; *17*, 715.

LYONS Ch., — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 1943; *123*, 1007.

MAC LENNAN. — *Lancet*, 1943; 2, 63-93, 103.
Id., 1944; *L*, 656.

MAC LENNAN et MAC FARLANE. — *Brit. Med. Journ.*, 1944; *I*, 683.

MAC INTOSH et SELBIE. — *Lancet*, 1942; *2*, 750. — *Lancet*, 1943; *I*, 793.

MAC KEE, HAMRE et RAKE. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1943; *44*, 211.

MAC KNIGHT W.-B., LOEWENBERG R. et WRIGHT V.-L. — *Jour. Ame. Ass.*, 1944; *104*, 360.

NAIDE M. et SAYEN A. — *Journ. Amer. Med.*, 1945; *129*, 869.

NAGLER E.-P.-V. — *Brit. Journ. Exp. Path.*, 1945; *26*, n° 1, 57.

POWER *R.-W.* — *Brit. Med. Journ.*, 1945; *I*, 256.

PULVERTAFT. — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 1944; *125*, 924.

PRÉVOT A.-R., PEYRE et DIGEON. — *Soc. Franç. Microb.*, avril 1946.

PRÉVOT A.-R. — Titrage rapide de la pénicilline. Tiré à part Institut Pasteur. juillet 1945.

ROY et GREENBERG. — *Bull. of War Med.*, 1945; *6*, n° 4, 173.

SALLEMANN. — *Arch. Opht. Chicago*, 1944; *31*, 54.

SIEBENMANN C.-O. et PLUMMER H. — *Journ. Pharmacol. and Exp. Ther*, 1945; *83*, n° 1, 71.

WILES. — *Lancet*, 1944; *I*, 523.

Clostridium sordellii.

HARVEY H.-D. et MELENEY F.-L. — *Surgery*, 1944; *15*, 622.

Clostridium septicum.

GUILHON, THIERY et MARTY. — *Bull. Acad. Vétér. France*, 1945; *18*, 173.

Plectridium tetani.

ALTEMEIER W.-A. — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 1946; *130*, 67.

BUXTON R. et KURMAN. — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 1945; *127*, 26.

LEVADITI et VAISMAN. — Soc. Biol., séance du 22 décembre 1945.

Flore de Veillon.

BUTLER E. — *Proc. Soc. Exp. and Med.*, 1944; *38*, n° 2, 69.

DESBUQUOIS et ISELIN. — *Bull. et Mém. Soc. Med. Hopit*, Paris, 1945; *24*, 313.

GRIMSHAW C. et STERT L. — *Lancet*, 1945; *248*, 434.

HERREL W.-E., NICHOL D. et HEILMANN D. — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 1944; *125*, 143.

HUNNEIL W.-F. — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 1944; *124*, 622.

KEEFER C.-S., BLAKE F.-F., MARSHALL, LOCKWOOD J.-S. et WOOD W.-B. — *Journ. Amer. Med. Asso.*, 1943; *122*, 1217.

LEMIERRE, MORIN, RATHERY et REILLY. — *Presse Med.*, 1946; *4*, 49.

MAC GREGOR et LONG. — *Médecin français*, 1945; *37*, 6.

HICKERING D. et GRENVOLLE A. — *Lancet*, 1945; *248*, 530.

ROBERTS J., TUBBS O. S. et BATES M. — *Lancet*, 1945; *248*, 39.

SHAW F., SPRAWSON F. et MAY H. — *Brit. Med. Journ*, 1945; *4398*, 551.

Ouvrages et articles généraux.

FLEMING. — *Brit. Med. Journ.*, 1944; *2*, n° 1, 4.

LEVADITI. — *La pénicilline et ses applications thérapeutiques;* Masson, 1945.

PRÉVOT *A.-R.* — *Manuel de classification et de détermination des bactéries anaérobies;* Masson, 1940.

MARTIN, SUREAU, NITTI et BERROD. — *La pénicilline;* Flammarion, 1945.

WEINBERG, NATIVELLE et PRÉVOT. — *Les microbes anaérobies;* Masson, 1937.

Le Président de la Thèse
Signé : ROQUES

Vu : Le Doyen
Signé : CALVET

Vu et permis d'imprimer :
TOULOUSE, le 25 Juin 1946

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université

Pour le Recteur :
Le Doyen délégué,
Signé : J. CALVET